

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①⑪ N° de publication : 2 765 221

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : 97 07900

⑤① Int Cl⁶ : C 07 D 401/14, A 61 K 31/445, 31/495, C 07 D 401/04
// (C 07 D 401/04, 233:64, 211:26) (C 07 D 401/14, 233:64,
295:192, 211:26) (C 07 D 401/14, 295:192, 213:74, 233:64,
211:26)

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 25.06.97.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 31.12.98 Bulletin 98/53.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : SYNTHELABO SOCIETE ANONYME
— FR.

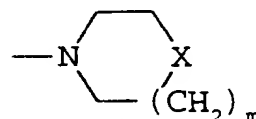
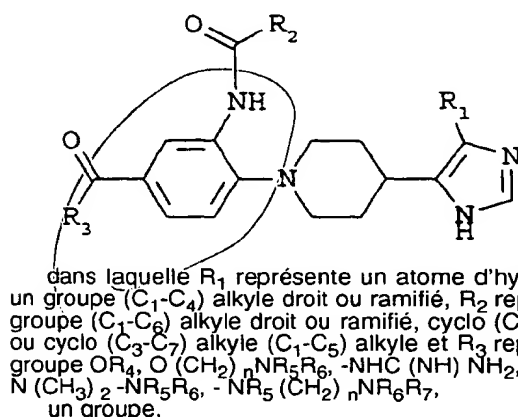
⑦② Inventeur(s) : CREMER GERARD, DAUMAS MARC,
ADLER MARIE ANGELE, DELLAC GENEVIEVE,
ROUANNET VERONIQUE et HOORNAERT CHRIS-
TIAN.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) :

⑤④ DERIVES DE 4-[(1H-IMIDAZOL-4-YL)PIPERIDIN-1-YL]ANILIDE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION
EN THERAPEUTIQUE.

⑤⑦ Composés de formule (I)



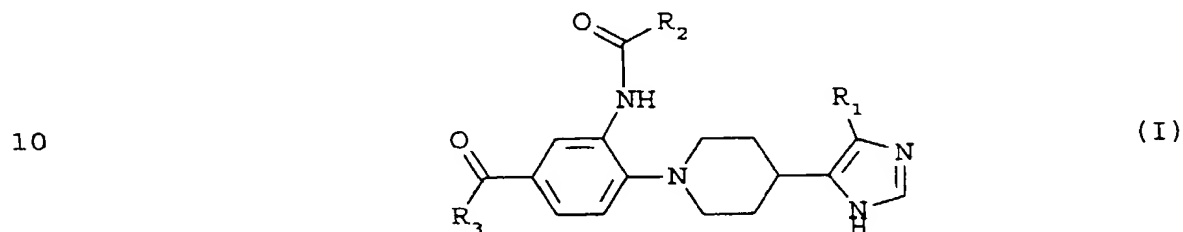
X étant choisi parmi les atomes d'oxygène et de soufre
et les groupes -CHR₈, -NR₈, -SO et -SO₂, R₄, R₅, R₆, R₇
et R₈ étant un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆) alkyle
droit ou ramifié, cyclo (C₃-C₇) alkyle, cyclo (C₃-C₇) alkyle
(C₁-C₅) alkyle, phényle, phényl (C₁-C₆) alkyle, hétéroaryle,
m est égal à 1 ou 2 et n est égal à 2, 3 ou 4.
Application en thérapeutique.

FR 2 765 221 - A1



La présente invention a pour objet des dérivés de 4-[(1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]anilide, leur préparation et leur application en thérapeutique.

5 Les composés de l'invention répondent à la formule (I)



15

dans laquelle

R_1 représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié,

R_2 représente soit un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié,

20 soit un groupe cyclo (C_3-C_7) alkyle, soit un groupe cyclo (C_3-C_7) alkyle (C_1-C_5) alkyle et

R_3 représente soit un groupe $-OR_4$, soit un groupe

$-O(CH_2)_nNR_5R_6$, soit un groupe $-NHC(NH)NH_2$, soit un groupe

$-NHC(NH)N(CH_3)_2$, soit un groupe $-NR_5R_6$, soit un groupe

25 $-NR_5(CH_2)_nNR_6R_7$,

soit un groupe $-N \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \quad \quad X \\ \diagdown \quad \diagup \\ \quad \quad (CH_2)_m \end{array}$, X étant choisi parmi les

30 atomes d'oxygène et de soufre et les groupes $-CHR_8$, $-NR_8$,

$-SO-$ et $-SO_2-$, R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et R_8 étant choisis

de l'autre soit un groupe

cyclo (C_3-C_7) alkyle, soit un groupe cyclo (C_3-C_7) alkyle (C_1-C_5)

35 alkyle, soit un groupe phényle, soit un groupe phényl (C_1-C_6)

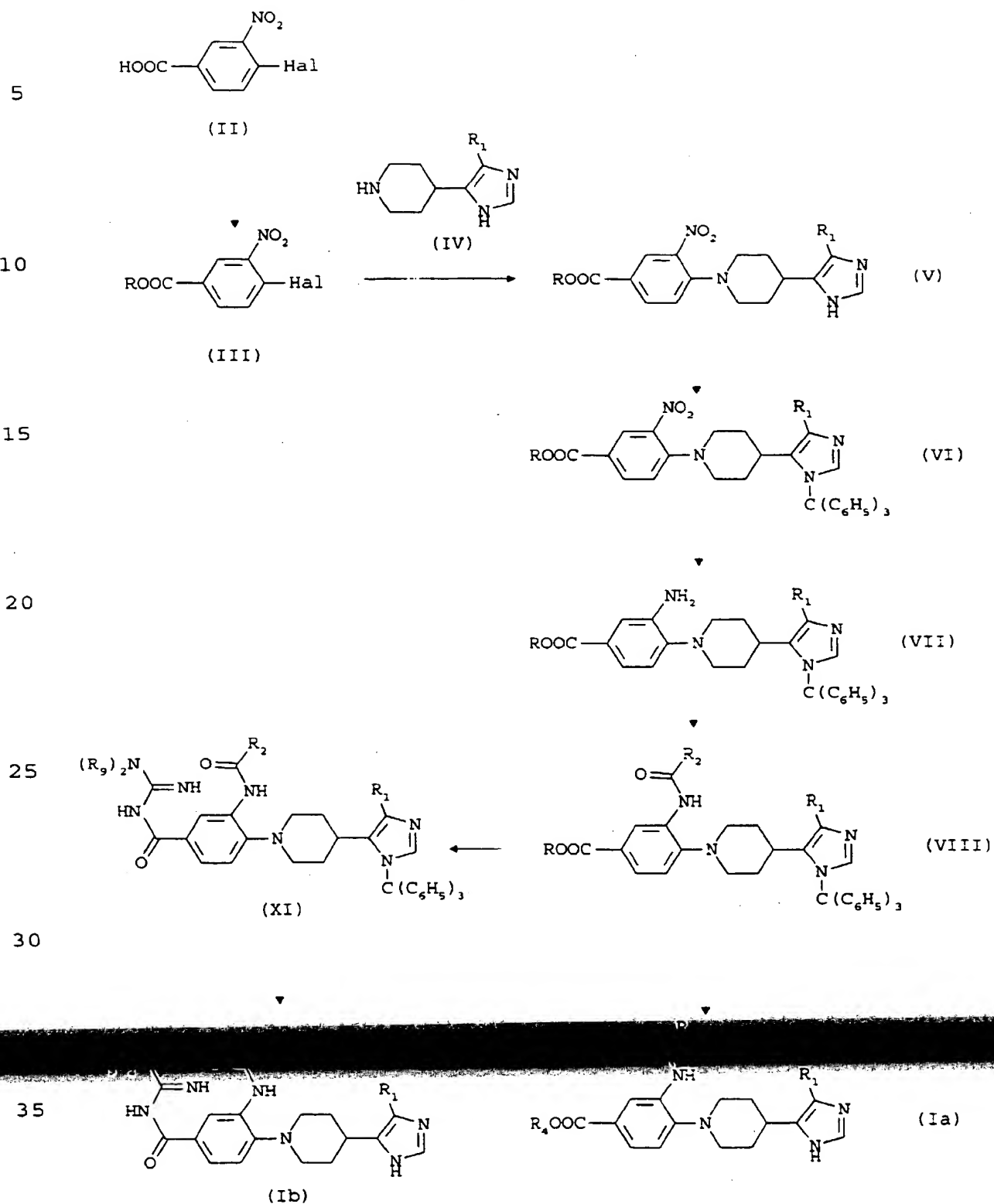
alkyle, soit un groupe hétéroaryle de 5 à 6 côtés, les hétéroatomes étant choisis parmi les atomes d'oxygène de

soufre et d'azote, m est égal à 1 ou 2 et n est égal à 2, 3 ou 4,

à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de
5 formule (I) selon les procédés illustrés dans les schémas 1
et 2 ; dans ces schémas le groupe $-C(C_6H_5)_3$ représente un
groupe protecteur triphénylméthyle (groupe trityle).
Pour préparer les composés de formule (Ia) et (Ib), on fait
réagir un composé de formule (II) dans laquelle Hal
10 représente un atome d'halogène avec un alcool de formule ROH
dans laquelle R représente un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou
ramifié et on obtient un composé de formule (III) que l'on
fait réagir avec un composé de formule (IV) dans laquelle R_1
est tel que défini précédemment, dans un solvant aprotique
15 comme le diméthylformamide en présence d'une base comme la
N,N-diisopropyléthylamine, pour obtenir un composé de formule
(V) que l'on traite par du chlorure de triphénylméthyle dans
un solvant tel que le dichlorométhane en présence d'une base
comme la *N*-méthylmorpholine pour préparer un composé de
20 formule (VI) que l'on soumet à une hydrogénation catalytique
et on obtient un composé de formule (VII) que l'on fait
réagir avec un composé de formule R_2COX dans laquelle X
représente un atome d'halogène et R_2 est tel que défini
précédemment et on obtient un composé de formule (VIII).
25 Ensuite si on veut préparer un composé de formule (Ia) qui
correspond à un composé de formule (I) dans laquelle R_3
représente un groupe $-OR_4$, R_4 étant un atome d'hydrogène ou
un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié alors on déprotège
le noyau imidazole du composé de formule (VIII) correspondant
30 dans des conditions classiques connues de l'homme du métier
puis on réalise éventuellement une hydrolyse de la fonction
ester.
Si on veut préparer un composé de formule (Ib) qui correspond
à un composé de formule (I) dans laquelle R_3 représente soit
35 un groupe $-NHC(NH)NH_2$, soit un groupe $-NHC(NH)N(CH_3)_2$, alors
on fait réagir le composé de formule (VIII) correspondant
avec un composé de formule $H_2NC(NH)N(R_9)_2$ dans laquelle R_9
représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe méthyle
pour obtenir un composé de formule (XI) dont on déprotège le

Schéma 1



noyau imidazole dans des conditions classiques connues de l'homme du métier.

Lorsqu'on veut obtenir un composé de formule (Ic) qui
 5 correspond à un composé de formule (I) dans laquelle R_3
 représente soit un groupe $-OR_4$ (R_4 étant un groupe
 cyclo(C_3-C_7)alkyle, cyclo(C_3-C_7)alkyle(C_1-C_5)alkyle, phényle,
 phényl(C_1-C_6)alkyle ou hétéroaryle de 5 à 6 côtés les
 10 hétéroatomes étant choisis parmi les atomes d'oxygène de
 soufre et d'azote), soit un groupe $-O(CH_2)_nNR_5R_6$, soit un
 groupe $-NR_5R_6$, soit un groupe $-NR_5(CH_2)_nNR_6R_7$ (R_5 , R_6 , R_7 et n
 étant tels que définis précédemment),

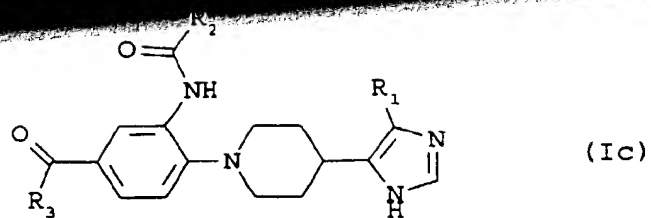
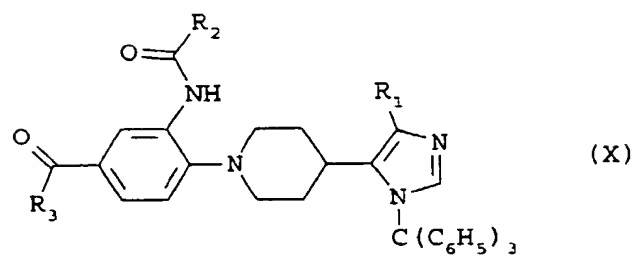
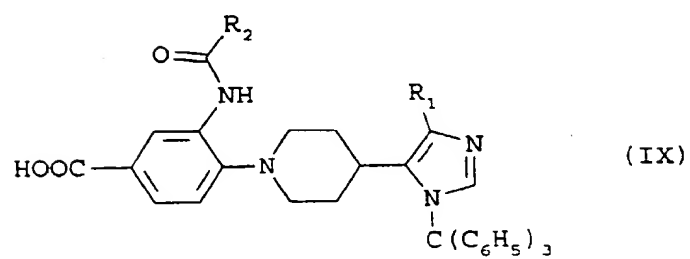
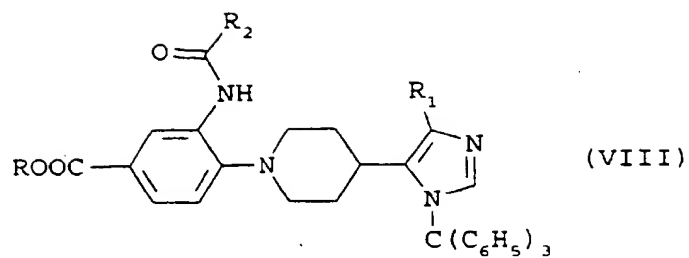
15 soit un groupe $\text{---N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \end{array} \begin{array}{c} \text{X} \\ \text{(CH}_2\text{)}_m \end{array}$ X étant choisi parmi les

atomes d'oxygène et de soufre et les groupes $-CHR_8$, $-NR_8$,
 $-SO-$ et $-SO_2-$ et R_8 et m étant tels que définis précédemment,
 alors on procède selon le schéma 2.

20 On traite le composé de formule (VIII) correspondant en
 milieu basique et on obtient un composé de formule (IX) que
 l'on fait réagir avec un composé de formule R_3H (R_3 étant tel
 que défini ci-dessus) dans un solvant aprotique comme le
 diméthylformamide en présence de 1,1'-carbonyldiimidazole
 25 pour préparer un composé de formule (X) dont on déprotège le
 noyau imidazole dans des conditions classiques connues de
 l'homme du métier.

Dans une variante selon l'invention, on peut préparer les
 30 composés de formule (Ic) en faisant réagir les composés de
 formule (Ia) correspondants dans laquelle R_3 représente un
 groupe $-OR_4$, R_4 étant un atome d'hydrogène, avec un composé
 de formule R_3H dans un solvant aprotique comme le
 diméthylformamide en présence d'une base comme la N,N-diiso-
 35 propyléthylamine et de 1,1'-carbonyldiimidazole puis en
 réalisant une déprotection du noyau imidazole dans des
 conditions classiques connues de l'homme du métier.

Schéma 2



Les composés de départ sont décrits dans la littérature ou peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'homme de métier.

Ainsi la préparation des composés de formule (IV) est
5 décrite dans la demande de brevet européen EP 0507650.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans la limiter. Les micro-analyses et les spectres IR, RMN et de masse confirment la structure des composés obtenus. Les
10 numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux du tableau donné plus loin qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention. Les rapports (x:y) correspondent au rapport (acide:base).

15 Exemple 1 (composé n°11)

N-[2-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-5-[(4-méthylpipérazin-1-yl)carbonyl]phényl]cyclopropanecarboxamide

1.1. acide 3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]
20 benzoate de méthyle

1.1.1. 3-amino-4-[4-(5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]benzoate de
méthyle

25 a) 4-fluoro-3-nitrobenzoate de méthyle

On met 5 g (27 mmol) d'acide 4-fluoro-3-nitrobenzoïque en solution dans 50 ml de méthanol, on ajoute à la température ambiante 7,88 ml (108 mmol) de chlorure de thionyle et on chauffe le mélange pendant 2 heures à la température de
30 reflux. On évapore le milieu réactionnel à sec et on reprend le résidu par 150 ml de dichlorométhane. On lave successivement par 2 fois 10 ml d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis par 50 ml d'eau et on sèche sur sulfate de magnésium.

35 On obtient 5,37 g de produit.

Rendement = 91 %

Point de fusion = 70 °C

b) 4-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-3-nitrobenzoate de méthyle

On met en suspension dans un mélange de 10 ml de dichlorométhane et de 2 ml de diméthylformamide, 2,38 g (10 mmoles) de dichlorhydrate de 4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridine auxquels on ajoute 6,89 ml (40 mmoles) de *N,N*-diisopropyléthylamine. On refroidit le mélange à - 5 °C et on ajoute goutte à goutte 1,9 g (10 mmoles) de 4-fluoro-3-nitrobenzoate de méthyle en solution dans 5 ml de dichlorométhane. On laisse la température du mélange revenir à 0 °C puis on agite pendant 3 heures à cette température. On lave le milieu réactionnel avec 3 fois 10 ml d'eau, on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore les solvants. Après trituration dans l'éther, on obtient 2,2 g de produit sous forme d'une poudre beige.

Rendement = 67 %
Point de fusion = 108 °C

c) 4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]-3-nitrobenzoate de méthyle

On met en suspension dans 190 ml de dichlorométhane à la température ambiante 20 g (58 mmoles) de 4-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-3-nitrobenzoate de méthyle, on ajoute 9,6 ml (87 mmoles) de *N*-méthylmorpholine puis 16,44 g (64 mmoles) de chlorure de trityle. On agite le mélange pendant 48 heures à la température ambiante et on ajoute 200 ml de dichlorométhane. On lave par 2 fois 150 ml d'eau. On sèche sur sulfate de magnésium, on filtre et on évapore à sec. On cristallise le résidu obtenu dans l'éther.

On obtient 27 g de produit.

Rendement = 79 %
Point de fusion = 228 °C

d) 3-amino-4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]benzoate de méthyle

Dans 100 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 10 g (17,02 mmoles) de 4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]-3-nitrobenzoate de méthyle et une suspension de Nickel de Raney. On agite le mélange sous

atmosphère d'hydrogène jusqu'à décoloration de la solution surnageante, on filtre et on évapore le solvant. On triture le résidu dans l'éther glacé et on filtre.

On obtient 9,74 g de produit.

5 Rendement = 95 %

Point de fusion = 260 °C

1.1.2. 3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]benzoate de méthyle

10 On met en suspension dans 255 ml de dichlorométhane 25 g (45 mmoles) de 3-amino-4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]benzoate de méthyle et on refroidit le mélange à 0 °C sous azote. On ajoute 3,74 g
15 (47 mmoles) de pyridine puis goutte à goutte 4,94 g (47 mmoles) de chlorure de cyclopropanecarbonyle et on agite le milieu réactionnel pendant 1 heure à cette température. On laisse le mélange revenir à la température ambiante, on ajoute 200 ml de dichlorométhane puis on lave par 2 fois
20 150 ml d'eau. On sèche sur sulfate de sodium, on filtre et on évapore à sec. On reprend le résidu dans l'éther, on filtre et on sèche.

On obtient 25,8 g de produit.

Rendement = 91,9 %

25

1.1.3. acide 3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]benzoïque

On met en suspension dans 150 ml de méthanol 13 g
30 (20,8 mmoles) de 3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]benzoate de méthyle, on ajoute 62,42 ml d'une solution aqueuse de soude 1 M (62,42 mmoles) et on chauffe à la température de reflux pendant 3,5 heures. On laisse le
35 mélange pendant une nuit à la température ambiante, on ajoute 400 ml d'eau et on évapore le méthanol. On acidifie à pH 4 avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 3 M, on filtre et on sèche le composé obtenu à 50 °C.
On obtient 12,1 g de produit.

Rendement = 95 %

Point de fusion = 237 °C

1.2. N-[2-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-5-
5 [(4-méthylpipérazin-1-yl)carbonyl]phényl]cyclopropane-
carboxamide

On met en suspension dans 100 ml de dichlorométhane 2,2 g
(3,6 mmoles) d'acide 3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-4-[4-[5-
méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-
10 yl]benzoïque, on ajoute 1,4 ml (8 mmoles) de
N,N-diisopropyléthylamine puis on refroidit le mélange à
0 °C. On ajoute alors 0,52 ml (4,6 mmoles) de N-méthylpipé-
razine en solution dans 30 ml de dichlorométhane, on poursuit
l'agitation à cette température pendant 15 minutes puis on
15 ajoute 2,4 g (4,6 mmoles) de benzotriazol-1-yl-oxy-
tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate. On laisse la
température du mélange remonter à la température ambiante
pendant une nuit, on ajoute 100 ml de dichlorométhane et on
lave la phase organique avec successivement 50 ml d'une
20 solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 8 %, 100 ml
d'une solution aqueuse de chlorure de sodium à 15 % puis
50 ml d'une solution aqueuse de chlorure de sodium à 30 %. On
filtre et on sèche sur sulfate de magnésium. ON filtre et on
évapore à sec. On reprend le résidu dans 100 ml d'éther et on
25 l'essore.

On obtient 2,1 g de dérivé tritylé que l'on reprend dans
57,6 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 60 ml d'eau et 60 ml
d'acide acétique puis on chauffe pendant 3 heures à 80 °C. On
évapore le milieu réactionnel, on reprend le résidu dans
30 l'éther et on essore. On purifie le produit par
chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un
mélange dichlorométhane:méthanol:ammoniaque (90:12:1).

35 Rendement = 69 %

Point de fusion = 188 °C

Exemple 2 (composé n° 2)

4-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)amino]benzoate de méthyle

- 5 2.1. 4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)amino]benzoate de méthyle

Sous azote, on met 6,3 g (10,62 mmoles) de 3-amino-4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]benzoate de méthyle en suspension dans 55 ml de
10 dichlorométhane et on refroidit le mélange à 0-5 °C. On ajoute alors 0,95 ml (11,74 mmoles) de pyridine et 1,16 ml (11,15 mmoles) de chlorure de butyryle puis on poursuit l'agitation pendant 1 heure à 0-5 °C. On laisse revenir la
15 température du mélange à la température ambiante et on agite pendant une nuit à cette température. On ajoute 90 ml de dichlorométhane, on lave avec 2 fois 80 ml d'eau et on sèche sur sulfate de magnésium. On filtre et on évapore à sec. On obtient 6,5 g de produit sous forme d'un composé amorphe.
20 Rendement = 98 %

2.2. 4-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)amino]benzoate de méthyle

On solubilise 6 g (10,5 mmoles) de 4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)amino]benzoate de méthyle dans 170 ml de
25 tétrahydrofurane, on ajoute 170 ml d'eau et 340 ml d'acide acétique puis on chauffe à la température de reflux pendant 5 heures. On évapore le milieu réactionnel, on reprend le résidu dans l'éther et on essore. On purifie le produit par
30 chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane:méthanol:ammoniaque (92:8:0,5). On obtient 3,3 g de produit après cristallisation dans l'éther.
35 Rendement = 82 %
Point de fusion = 166-170 °C

Exemple 3 (composé n° 1)

acide 4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)amino]benzoïque

- 5 On solubilise 2,9 g (7,87 mmoles) de 4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)amino]benzoate de méthyle dans 50 ml de méthanol, on ajoute 0,630 g (15,74 mmoles) de soude et on chauffe le mélange à la température de reflux pendant 2 heures. On évapore le
- 10 méthanol, on reprend le résidu par 70 ml d'eau et on ajuste le pH à 6,5 avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 3 N. On filtre et on sèche sous vide à 60 °C. On obtient 2,68 g de produit.

Rendement = 92 %

- 15 Point de fusion = 291 °C (fusion avec décomposition)

Exemple 4 (composé n° 6)

N-[2-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-5-(pipéridin-1-ylcarbonyl)phényl]butanamide

20

Méthode A

- A.4.1. acide 4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)amino]benzoïque
- 25

- On met 12 g (19,46 mmoles) de 4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)amino]benzoate de méthyle en suspension dans 120 ml de méthanol, on ajoute 38,93 ml (38,93 mmoles) d'une solution aqueuse de
- 30 soude 0,1 N et on porte le milieu réactionnel à la température de reflux pendant 2 heures. On évapore le méthanol, on refroidit le mélange à 0-5 °C, on l'acidifie à

- 35 température. On filtre, on essore et on sèche sur pentoxyde de phosphore sous vide à 70 °C.

On obtient 10,75 g de produit.

Rendement = 90 %

A.4.2. *N*-[2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]-5-(pipéridin-1-ylcarbonyl)phényl]butanamide

Sous azote on met 1,5 g (2,45 mmoles) d'acide 4-[4-[5-méthyl-
5 1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)amino]benzoïque en suspension dans 10 ml de diméthylformamide, on ajoute 0,44 mg (2,69 mmoles) de 1,1'-carbonyldiimidazole et on chauffe le mélange à 40 °C pendant 2 heures. On ajoute ensuite 0,208 g (2,45 mmoles) de
10 pipéridine et on laisse le mélange pendant une nuit à 80 °C. On évapore le diméthylformamide, on reprend le résidu par 100 ml de dichlorométhane puis on lave par 2 fois 35 ml d'eau. On sèche sur sulfate de sodium, on filtre et on évapore à sec. On purifie le résidu par chromatographie sur
15 colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane:méthanol (95:5).
On obtient 1,0 g de produit.
Rendement = 60 %

20 A.4.3. *N*-[2-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-5-(pipéridin-1-ylcarbonyl)phényl]butanamide

On solubilise 1 g (1,47 mmoles) de *N*-[2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]-5-(pipéridin-1-ylcarbonyl)phényl]butanamide dans 25 ml de
25 tétrahydrofurane, on ajoute 25 ml d'eau et 50 ml d'acide acétique puis on chauffe à la température de reflux pendant 2 heures. On évapore le milieu réactionnel et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane:méthanol (90:10).
30 On obtient 0,3 g de produit après cristallisation dans l'éther.
Rendement = 54 %
Point de fusion = 139-141,5 °C

35 **Méthode B**

Sous azote, on met en suspension 0,7 g (1,89 mmoles) d'acide 4-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)amino]benzoïque en suspension dans 7 ml de

- diméthylformamide, on ajoute 0,34 g (2,08 mmoles) de 1,1'-carbonyldiimidazole et on chauffe le mélange à 60 °C pendant 2 heures. On laisse la température du milieu réactionnel redescendre à 40 °C, on ajoute 0,16 g
- 5 (1,89 mmoles) de pipéridine et on chauffe le mélange à 85 °C pendant 2 heures. On évapore le diméthylformamide, on reprend le résidu dans l'éther et on le purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane:méthanol (90:10). On rassemble les fractions
- 10 adéquates, on évapore à sec et on recristallise dans un mélange eau:méthanol (1:1). On filtre et on sèche sous vide sur pentoxyde de phosphore.
- On obtient 0,215 g de produit.
- Rendement = 26 %
- 15 Point de fusion = 139-141,5 °C

Exemple 5 (composé n° 4)

4-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)amino]-*N*-(phénylméthyl)benzamide

20

5.1. 4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)amino]-*N*-(phénylméthyl)benzamide

- Sous azote on met 1,5 g (2,44 mmoles) d'acide 4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)amino]benzoïque en suspension dans 9 ml de diméthylformamide, on ajoute 0,44 g (2,69 mmoles) de 1,1'-carbonyldiimidazole et on chauffe le mélange à 60 °C pendant 2 heures. On laisse la température du milieu réactionnel revenir à
- 25 50 °C et on ajoute 0,26 g (2,44 mmoles) de phénylméthylamine puis on chauffe à 80 °C pendant une nuit. On évapore à sec, on reprend le résidu par 100 ml de dichlorométhane et on lave
- 30

- acétique 0,1 M puis par 40 ml d'eau. On sèche sur sulfate de
- 35 magnésium, on filtre et on évapore à sec. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane:méthanol (95:5).
- On obtient 1,55 g de produit.
- Rendement = 90 %

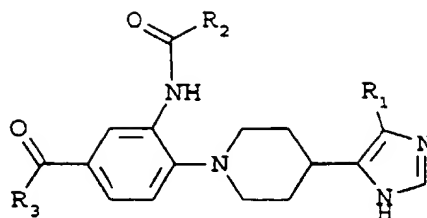
5.2. 4-[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)amino]-*N*-(phénylméthyl)benzamide

- On solubilise 1,55 g (2,21 mmoles) de 4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)amino]-*N*-(phénylméthyl)benzamide dans 35 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 35 ml d'eau et 70 ml d'acide acétique puis on chauffe à la température de reflux pendant 3 heures. On évapore le milieu réactionnel et on purifie le produit par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane:méthanol (90:10). On rassemble les fractions, on évapore à sec et on laisse cristalliser dans un mélange méthanol:eau. On filtre et on sèche sous vide sur pentoxyde de phosphore à 60 °C. On obtient 0,455 g de produit.
- 15 Rendement = 45 %
Point de fusion = 233-235 °C

Légende du tableau

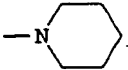
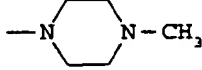
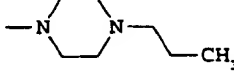
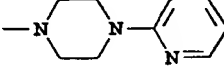
- 20 dans la colonne "R₂", -c(C₃H₇) représente un groupe cyclopropyle,
dans la colonne "Sel", "fum" représente un fumarate ; les rapports entre parenthèses représentent le rapport (acide:base) ; l'absence de toute mention signifie que le composé est sous forme de base,
- 25 dans la colonne "Point de fusion", (d) correspond à une fusion avec décomposition.

Tableau



(I)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Sel	Point de fusion (°C)
1	-CH ₃	-C ₃ H ₇	-OH	-	291 (d)
2	-CH ₃	-C ₃ H ₇	-OCH ₃	-	166-170
3	-CH ₃	-C ₃ H ₇	-NHCH ₃	-	138-144
4	-CH ₃	-C ₃ H ₇		-	233-235
5	-CH ₃	-C ₃ H ₇		-	N.D.
6	-CH ₃	-C ₃ H ₇		-	139-141,5
7	-CH ₃	-C ₃ H ₇		-	123-129
8	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		-	177
9	-CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		-	120 (d)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Sel	Point de fusion (°C)
10	-CH ₃	-C(C ₃ H ₇)		-	240 (d)
11	-CH ₃	-C(C ₃ H ₇)		-	188
12	-CH ₃	-C(C ₃ H ₇)		fum (1:1)	130 (d)
13	-CH ₃	-C(C ₃ H ₇)		-	233-237
14	-CH ₃	-C(C ₃ H ₇)	-NHCH(NH)NH ₂	-	236-241, 5

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'études pharmacologiques qui ont mis en évidence leurs propriétés inhibitrices de l'échangeur sodium/proton et leur intérêt comme substances à activité thérapeutique.

5

Ainsi, les composés de l'invention ont été soumis à un test d'inhibition du gonflement des plaquettes sanguines de lapin en milieu acide selon la méthode de Grinstein et al. (In Methods in Enzymology, Fleisher S. And Flusher B., Vol 173, 10 pp 777-790, Academic Press Inc., 1984).

On prélève par ponction cardiaque du sang sur des lapins Néo-Zélandais, en utilisant un anticoagulant citrate-dextrose. On obtient le plasma riche en plaquettes (PRP) par 15 centrifugation à 1200 rpm pendant 20 minutes à la température ambiante. Après mesure du volume moyen plaquettaire initial, on incube une fraction aliquote de PRP pendant 20 minutes dans un milieu propionate de sodium/acide propionique (140 mM) contenant du chlorure de potassium (1 mM), du 20 chlorure de magnésium (1 mM), du glucose (10 mM) le tout tamponné par de l'Hepes (20 mM) à pH 6,7 et dont l'osmolarité est d'environ 300 mosm/l. L'acide propionique diffuse dans les plaquettes où il se dissocie, provoquant une acidification intra-cellulaire et une activation de 25 l'antiport sodium/proton. L'influx d'ions sodium s'accompagne d'une capture d'eau qui provoque le gonflement des plaquettes. La mesure du volume moyen plaquettaire à la fin de l'incubation, diminuée du volume moyen plaquettaire initial, permet d'estimer le gonflement maximal des 30 plaquettes. On ajoute les produits à tester au milieu d'incubation d'acide propionique aux concentrations voulues, avant l'addition de PRP. Les résultats sont exprimés en

calculer la CI_{50} ou concentration inhibant de 50% le 35 gonflement maximum.

Dans ce test, les CI_{50} des composés les plus intéressants de l'invention sont inférieures à 10 μM .

A ce titre ils peuvent être utilisés dans le traitement et la

- prévention de différentes formes de pathologies telles que l'hypertension artérielle et pulmonaire, l'arythmie cardiaque, l'ischémie cardiaque, l'infarctus cardiaque, l'insuffisance cardiaque et l'angine de poitrine, les
- 5 ischémies des organes périphériques, des membres inférieurs et du système nerveux central, les néphropathies, les oedèmes, les fibroses et les cancers, ainsi que les maladies caractérisées par des hyperplasies et hypertrophies des vaisseaux ou du coeur.
- 10 Ils peuvent aussi être utilisés pour la protection des organes dans les opérations de chirurgie ou de transplantation d'organe.

- Les composés de l'invention peuvent être utilisés seuls ou en
- 15 association avec d'autres substances telles que les nitrates, les antagonistes du calcium, les bêta-bloquants, les antithrombotiques, les thrombolytiques, les salicylates.

- A cet effet ils peuvent être présentés sous toutes formes
- 20 appropriées à l'administration orale ou parentérale, telles que comprimés, dragées, gélules, capsules, suspensions ou solutions buvables ou injectables, etc. en association avec des excipients convenables. Ces formes sont dosées pour permettre une administration de 1 à 1000 mg/kg de 1 à 4 fois
- 25 par jour.

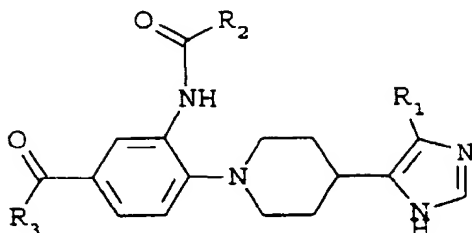
Ils peuvent également être présentés sous toutes formes appropriées à l'administration transdermique ou sublinguale.

Revendications

1. Composés de formule (I)

5

10



(I)

dans laquelle

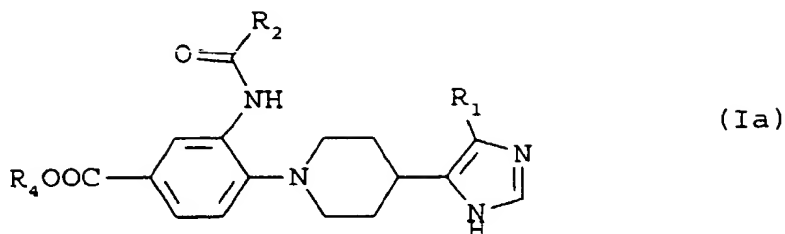
- 15 R_1 représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié,
 R_2 représente soit un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié, soit un groupe cyclo (C_3-C_7) alkyle, soit un groupe cyclo (C_3-C_7) alkyle (C_1-C_5) alkyle et
 20 R_3 représente soit un groupe $-OR_4$, soit un groupe $-O(CH_2)_nNR_5R_6$, soit un groupe $-NHC(NH)NH_2$, soit un groupe $-NHC(NH)N(CH_3)_2$, soit un groupe $-NR_5R_6$, soit un groupe $-NR_5(CH_2)_nNR_6R_7$,

- 25 soit un groupe $-N \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{X} \quad (CH_2)_m \end{array}$, X étant choisi parmi les

- atomes d'oxygène et de soufre et les groupes $-CHR_8$, $-NR_8$, $-SO-$ et $-SO_2-$, R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et R_8 étant indépendamment l'un
 30 de l'autre soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié, soit un groupe cyclo (C_3-C_7) alkyle, soit un groupe cyclo (C_3-C_7) alkyle (C_1-C_5)

- alkyle, soit un groupe hétéroaryle de 5 à 6 cotés les
 35 hétéroatomes étant choisis parmi les atomes d'oxygène de soufre et d'azote, m est égal à 1 ou 2 et n est égal à 2, 3 ou 4,
 ainsi que leurs sels d'addition à des acides pharmaceutique-
 ment acceptables.

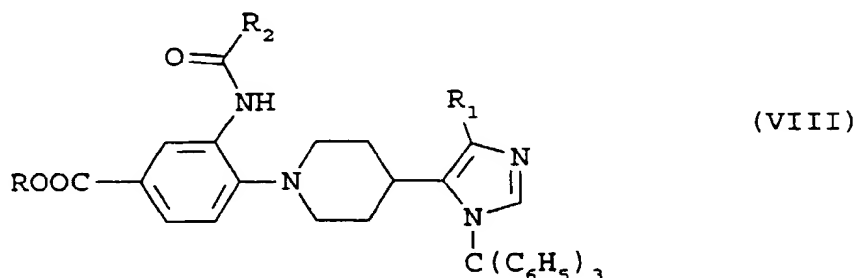
2. Procédé de préparation des composés de formule (Ia) selon la revendication 1



10

dans laquelle R_1 représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié, R_2 représente soit un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié, soit un groupe cyclo (C_3-C_7) alkyle, soit un groupe cyclo (C_3-C_7) alkyle (C_1-C_5) alkyle et R_4 représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié, procédé caractérisé en ce que l'on déprotège le noyau imidazole d'un composé de formule (VIII)

15

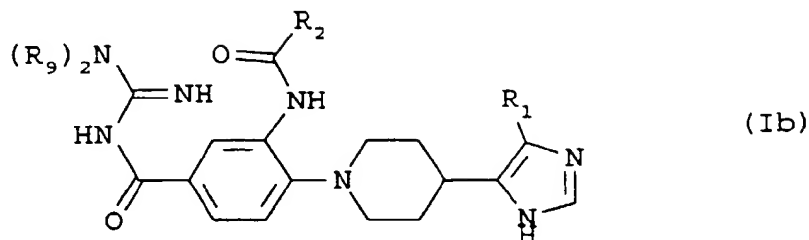


dans laquelle R représente un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié pour obtenir un composé de de formule (Ia) dans laquelle R_4 représente un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié puis que l'on réalise si nécessaire une hydrolyse de la fonction ester pour obtenir un composé de formule (Ia) dans laquelle R_4 représente un atome d'hydrogène.

30

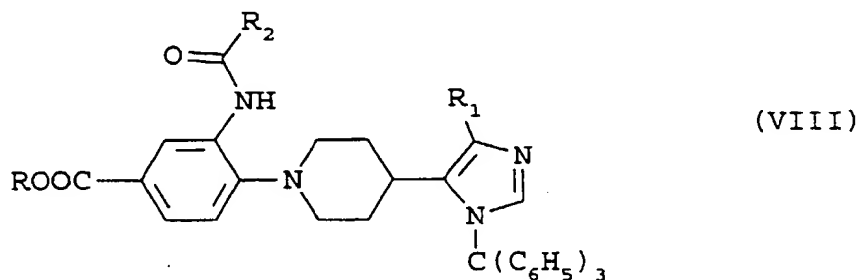
35

3. Procédé de préparation des composés de formule (Ib)
selon la revendication 1



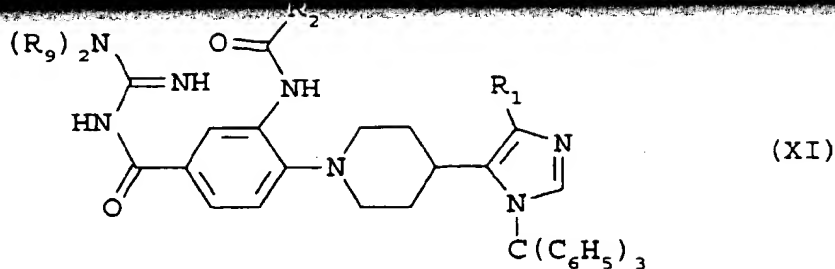
10

dans laquelle R_1 représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié, R_2 représente soit un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié, soit un groupe cyclo (C_3-C_7) alkyle, soit un groupe cyclo (C_3-C_7) alkyle (C_1-C_5) alkyle et R_9 représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe méthyle, procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (VIII)



25

dans laquelle R représente un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié, R_1 représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié et R_2 représente soit un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié, soit un groupe cyclo (C_3-C_7) alkyle, soit un groupe cyclo (C_3-C_7) alkyle (C_1-C_5) alkyle, avec un composé de formule $H_2NC(NH)N(R_9)_2$ dans laquelle R_9 représente soit un atome d'hydrogène, soit un

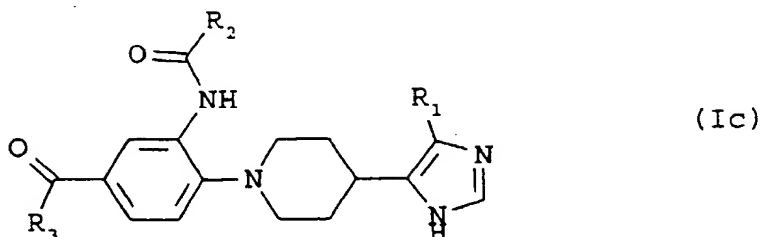


dont on déprotège le noyau imidazole.

4. Procédé de préparation des composés de formule (Ic)

5

10

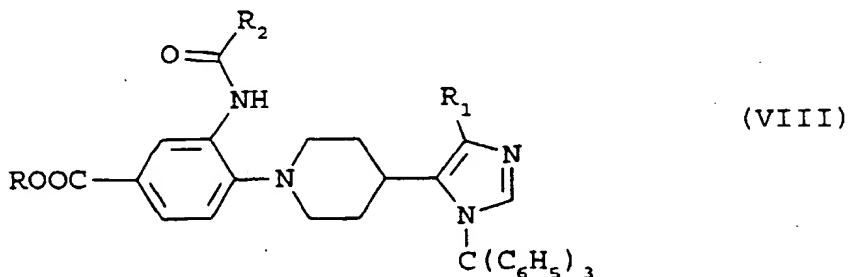


dans laquelle R_1 représente soit un atome d'hydrogène, soit
 15 un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié, R_2 représente soit
 un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié, soit un groupe
 cyclo (C_3-C_7) alkyle, soit un groupe cyclo (C_3-C_7) alkyle
 (C_1-C_5) alkyle et R_3 représente soit un groupe $-OR_4$ (R_4 étant
 un groupe cyclo (C_3-C_7) alkyle, cyclo (C_3-C_7) alkyle (C_1-C_5) alkyle,
 20 phényle, phényl (C_1-C_6) alkyle ou hétéroaryle), soit un groupe
 $-O(CH_2)_nNR_5R_6$, soit un groupe $-NR_5R_6$, soit un groupe
 $-NR_5(CH_2)_nNR_6R_7$ (R_5 , R_6 , R_7 et n étant tels que définis dans
 la revendication 1),

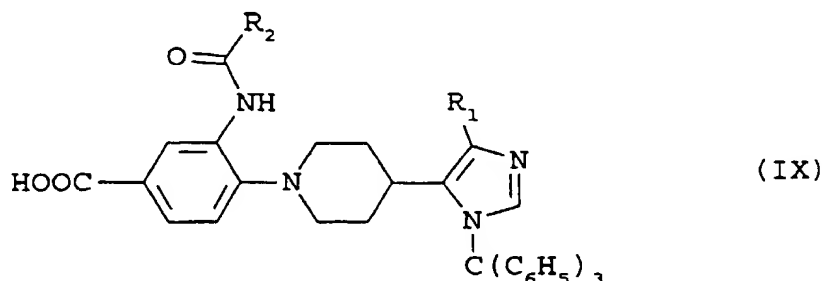
25 soit un groupe $-N \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \end{array} \begin{array}{c} X \\ (CH_2)_m \end{array}$ X étant choisi parmi les

atomes d'oxygène et de soufre et les groupes $-CHR_8$, $-NR_8$,
 $-SO-$ et $-SO_2-$ et R_8 et m étant tels que définis dans la
 30 revendication 1, procédé caractérisé en ce que l'on traite
 un composé de formule (VIII)

35

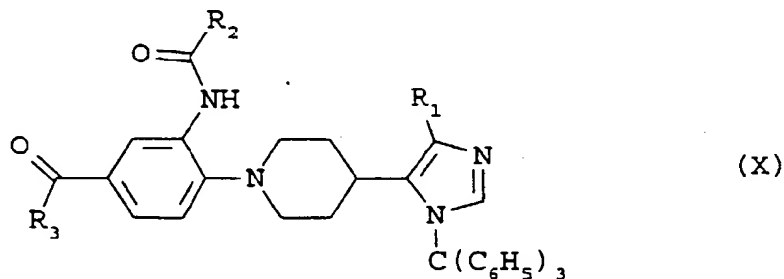


dans laquelle R représente un groupe (C₁-C₅)alkyle droit ou ramifié, R₁ représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C₁-C₄)alkyle droit ou ramifié et R₂ représente soit un groupe (C₁-C₆)alkyle droit ou ramifié, soit un groupe
 5 cyclo(C₃-C₇)alkyle, soit un groupe cyclo(C₃-C₇)alkyle (C₁-C₅)alkyle, en milieu basique et on obtient un composé de formule (IX)



15

que l'on fait réagir avec un composé de formule R₃H où R₃ est tel que défini précédemment et on obtient un composé de formule (X)



dont on déprotège le noyau imidazole.

5. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé
 30 selon la revendication 1.

6. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle

contient un composé selon la revendication 1 en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.

REPUBLIQUE FRANÇAISE

2765221

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 543768
FR 9707900

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	EP 0 591 027 A (SYNTHELABO) * le document en entier *	1-6
A	EP 0 197 840 A (INSERM) * le document en entier *	1-6
A	EP 0 494 010 A (INSERM) * le document en entier *	1-6
D,A	EP 0 507 650 A (SYNTHELABO) * le document en entier *	1-6
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		C07D A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
9 mars 1998		Luyten, H
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

3

EPO FORM 1503 03.82 (P/MC13)

THIS PAGE BLANK (USPTO)